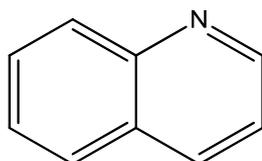


[7] キノリン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：キノリン
CAS 番号：91-22-5
化審法官報公示整理番号：5-794
化管法政令番号：1-81
RTECS 番号：VA9275000
分子式：C₉H₇N
分子量：129.16
換算係数：1 ppm = 5.28 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は不快臭のある無色の液体である¹⁾。

融点	-14.78°C ²⁾ 、-15°C ³⁾ 、-14.85°C ⁵⁾ 、-19.5°C ⁶⁾
沸点	237.1°C(760 mmHg) ²⁾ 、237.7°C(760 mmHg) ³⁾ 、 237.10°C ⁵⁾ 、238°C ⁶⁾
密度	1.0977 g/cm ³ (15°C) ²⁾
蒸気圧	0.083 mmHg (=11 Pa) (25°C) ²⁾ 、0.06 mmHg (=8.0 Pa) (25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.03 ^{2), 4), 5), 6)} 、2.06 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	4.90 (20°C) ^{2), 5)}
水溶性 (水溶解度)	6.33 × 10 ³ mg/1000g (20°C) ²⁾ 、6.11 × 10 ³ mg/L (25°C) ⁵⁾ 、6.0 × 10 ⁴ mg/L ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
分解率：BOD 0.2%、TOC 1.7%、GC 5.2%、UV-VIS 2.4% (試験期間：2週間、被 験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁷⁾
化学分解性
OH ラジカルとの反応性 (大気中)
反応速度定数：12 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (測定値) ⁸⁾
半減期：5.4～54 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ～3 × 10 ⁵ 分子/cm ³) ⁹⁾ と仮定して計算)

オゾンとの反応性（大気中）

反応速度定数： $<1.0 \times 10^{-19} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （測定値）⁸⁾

半減期： $<27 \sim <160$ 日（オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11}$ 分子/cm³ ⁹⁾と仮定し計算）

加水分解性

加水分解性の基をもたない¹⁰⁾

生物濃縮性（濃縮性が無い又は低いと判断される物質¹¹⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

$<0.1 \sim (2.5)$ （試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.8 mg/L）⁷⁾

$<1.0 \sim (3.8)$ （試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.08 mg/L）⁷⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1,500（KOCWIN¹²⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途**① 生産量・輸入量等**

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は100 t以上である¹³⁾。OECDに報告している生産量は1,000～10,000 t/年未満である。

本物質の生産量¹⁴⁾の推移を表1.1に示す。また、昭和59年の生産量は、約1,000 t（推定）とされている¹⁵⁾。

表 1.1 生産量の推移

平成（年）	13	14	15	16	17
生産量（t） ^{a)}	1,500	1,500	1,500	1,500	1,500
平成（年）	18	19	20	21	22
生産量（t） ^{a)}	1,000	900	900	900	900

注：a) 推定値

② 用途

本物質の用途は、ほとんどが8-ヒドロキシキノリン用の原料であり、そのほか清缶剤用腐食防止剤、イオン交換樹脂、硬質フォーム用の触媒などとされている¹⁶⁾。

8-ヒドロキシキノリンの用途は、全体の70～80%が農薬の殺菌剤（8-ヒドロキシキノリン銅）用原料、5～10%が医薬、分析試薬、金属除去のキレート剤等の原料と推定されている¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号:81）に指定されてい

る。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されているほか、水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。また、本物質は、水道水質基準の要検討項目に位置づけられている。

本物質は、旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:1004）に指定されていた。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成22年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 22 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	129	0	0	0	24	12,460	-	-	-	-	129	-	129
業種等別排出量(割合)													
化学工業	124 (96.4%)	0	0	0	24 (100%)	12,460 (100%)							
石油製品・石炭製品 製造業	3 (2.0%)	0	0	0	0	0							
燃料小売業	2 (1.6%)	0	0	0	0	0							
総排出量の構成比(%)													
											届出	届出外	
											100%	-	

本物質の平成 22 年度における環境中への総排出量は、約 0.13 t となりすべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に下水道への移動量が 0.024 t、廃棄物への移動量が 12 t であった。届出排出量の主な排出源は、化学工業のみであった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への排出量及び下水道への移動量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 22 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった福岡県（大気への排出量約 0.12 t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)	
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域	
	環境中	大気
	福岡県	福岡県
大気	0.6	0.6
水域	6.7	6.7
土壌	88.9	88.9
底質	3.8	3.8

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³ 0.0058	0.0012	<0.00032	0.0069	0.00032	10/15	全国	2008	4)	
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.0023	0.0039	<0.0011	0.0081	0.0011	3/5	全国	2007	5)
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/4	石川県、 東京都、 北海道	1991	6)
		<3.9	<3.9	<0.005	<3.9	0.005~3.9	0/2	新潟県、 三重県	1984	7)
公共用水域・海水	μg/L	0.0019	0.0036	<0.0011	0.0067	0.0011	1/2	三重県、 兵庫県	2007	5)
		—	0.012	—	0.055	0.002	—/18	福岡県	1995	8)
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/8	全国	1991	6)
		<3.9	<3.9	<0.005	<3.9	0.005~3.9	0/6	新潟県、 三重県、 福岡県	1984	7)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.0001	0.00015	<0.0001	0.00048	0.0001	3/7	全国	2010	9)
		0.00035	0.00055	<0.0002	0.0012	0.0002	2/3	神奈川県	1997	10)
		<0.0051	<0.0051	<0.0051	0.0057	0.0051	1/5	全国	1991	6)
		<0.05	<0.05	<0.00005	0.000052	0.00005 ~0.05	1/2	新潟県、 三重県	1984	7)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.0003	0.00061	<0.0001	0.0018	0.0001	5/7	全国	2010	9)
		<0.0051	<0.0051	<0.0051	<0.0051	0.0051	0/8	全国	1991	6)
		<0.17	<0.17	<0.00005	<0.17	0.00005 ~0.17	0/6	新潟県、 三重県、 福岡県	1984	7)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.003	0/5	全国	1991	6)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.003	0/8	全国	1991	6)

注： a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す
b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表2.4）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平 均	大気 一般環境大気	0.00058 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2008)	0.00017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.0023 $\mu\text{g}/\text{L}$ (2007)	概ね 0.000092 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	0.0069 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2008)	0.0021 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.0081 $\mu\text{g}/\text{L}$ (2007)	概ね 0.00032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気の実測値から $0.0069 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。一方、化管法に基づく平成22年度の大気への届出排出量をもとにプルーム・パフモデルを用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.021 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水の実測値から算定すると概ね $0.00032 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。魚類中濃度の実測値 ($0.003 \mu\text{g}/\text{g}$ 未満) を用いて推定した経口ばく露量 (飲

水及び魚類摂取の合計)は、0.0061 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 (魚類の平均一日摂取量 96 g/人/日 (60~69歳)¹⁾を用いた場合)、0.0044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 (魚類の平均一日摂取量 73 g/人/日 (総数 (全年齢))¹⁾を用いた場合) となった。

表 2.5 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気	0.00017	0.0021
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.000092	0.00032
食 物			
土 壌			
経口ばく露量合計		0.000092	0.00032
総ばく露量		0.000262	0.00242

注：総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域では概ね 0.0081 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、海水域では 0.0067 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	概ね 0.0023 $\mu\text{g}/\text{L}$ (2007)	概ね 0.0081 $\mu\text{g}/\text{L}$ (2007)
海 水	0.0019 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある (2007)	0.0067 $\mu\text{g}/\text{L}$ の報告がある (2007)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す
2) 淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ウサギに本物質 250 mg/kg を単回経口投与した結果、24 時間で投与量の 6.7~11%が熱に不安定な化合物として尿中に排泄された¹⁾。

イヌに 25 mg/kg を静脈内投与した結果、本物質の血液中濃度は 0.25、0.75、2、4 時間後に 16.9、5.1、2.6、0.7 mg/L であったことから、本物質は速やかに代謝されると考えられた。また、20、25 mg/kg を静脈内投与して 24 時間までの尿中排泄を調べた結果、未変化体としての本物質の排泄は投与量の 0.5%未満であったことから、体内でほぼ完全に代謝されると考えられた。尿中からは投与量の 29~32%に相当する 3-ヒドロキシキノリンが検出され、その 4% (投与量の 1.2~1.3%) が遊離体であり、残りはグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。そこで、3-ヒドロキシキノリン 0.6 mg/kg を静脈内投与した結果、24 時間で投与量の 34~35%が抱合体の 3-ヒドロキシキノリンとして尿中に排泄され、遊離体は無視できる程度であった。これらの結果は投与量の約 1/3 が 3-ヒドロキシキノリンの抱合体として尿中に排泄されることを示しており、本物質の約 1/3 が 3-ヒドロキシキノリンへと代謝される経路で代謝されると考えられた²⁾。

ウサギに本物質 250 mg/kg を単回経口投与し、24 時間で尿中に排泄された代謝物をグルクロン酸抱合体分画と硫酸抱合体分画に分けて測定した結果、硫酸抱合体分画からは 5,6-ジヒドロキシキノリンが検出され、投与量の約 3~4%に相当した。グルクロン酸抱合体分画からは 3-ヒドロキシキノリンと 2,6-ジヒドロキシキノリンが検出された¹⁾。また、200 mg/kg を筋肉内投与したウサギの 24 時間尿からもこれらの代謝物が検出された³⁾。

ラットの肝ミクロソームを用いた試験では、DNA や RNA との付加体から 3-ヒドロキシキノリンが単離された⁴⁾。

本物質は *N*-酸化を経てキノリン 1-オキシドに代謝される経路、5,6 位のエポキシ化を経て 5,6-ジヒドロキシキノリンに代謝される経路、エナミン構造を持つ化合物に酸化された後にそのエナミンオキシドとなり、3-ヒドロキシキノリンへと代謝される経路、エナミンオキシドが DNA 付加体を形成した後に 3-ヒドロキシキノリンへと代謝される経路が推定されており、エナミン構造を経る経路の寄与は小さいと考えられている⁵⁾。

ラット、マウス、モルモット、ハムスター、ウサギの肝ミクロソームを用いて本物質の *N*-酸化を検討した結果、いずれの動物種でも *N*-酸化が検出された。モルモット、ウサギの肺ミクロソームを用いた場合には、ウサギでのみ *N*-酸化が検出された⁶⁾。しかし、ヒトとラットの肝ミクロソームを用いた試験では、ヒトの肝ミクロソームではキノリン 1-オキシドが明瞭に検出されたが、ラットではごくわずかであったことから、ラットでは *N*-酸化経路の寄与は小さいと考えられた。また、ヒトでは本物質の *N*-酸化、エポキシ化はチトクローム P-450 (CYP) の主に CYP2A6、エナミン化は主に CYP2E1 を介して行われ、5,6-ジヒドロキシキノリンの生成は 1 相性であったが、キノリン 1-オキシド及び 3-ヒドロキシキノリンの生成は 2 相性であった⁷⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁸⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	331 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	540 µL/kg

本物質は眼、皮膚を刺激する。吸入すると咳や咽頭痛、経口摂取すると咽頭痛を生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると発赤、痛みを生じる⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 20 匹 (対照群 6 匹) を 1 群とし、0、0.05、0.1、0.25% (0、25、50、125 mg/kg/day 相当) の濃度で餌に添加して投与したところ、16 週までに各群の 0、9、4、1 匹が死亡したため、これらは検討対象から除外し、その後瀕死となって屠殺するか、40 週の投与期間終了後に屠殺するまで投与を継続した。その結果、各群の平均生存期間は 40、36.5、27.3、20.0 週であり、0.05%以上の群で用量に依存した著明な体重増加の抑制と肝臓相対重量の増加を認め、肝臓では 0.05%以上の群で軽度から中程度の卵円形細胞浸潤、胆管増生、脂肪変性がみられた。また、肝臓では各群の 0/6、6/11、4/16、0/19 匹で結節性過形成、0/6、3/11、3/16、0/19 匹で肝細胞癌、0/6、6/11、12/16、18/19 匹で血管内皮腫 (又は血管肉腫) を認めた。なお、0.25%群で死亡した数匹は肝臓の血管腫瘍の破裂による大量の腹腔内出血が死因であった¹⁰⁾。

この他にも反復投与した動物試験の報告^{11~14)} が得られたが、いずれも最低用量群で腫瘍の発生が認められるため、最低用量群を LOAEL と判断することは適当でないと考えられた。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット及び BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄ラットに 0、0.02、0.04、0.08%、雌ラット及び雌雄のマウスに 0、0.015、0.03、0.06%の濃度で飲水に添加して、雄ラットに 96 週間、雌ラットに 104 週間、雄マウスに 65 週間、雌マウスに 50 週間投与した試験では、雌雄のラット及びマウスの生殖器に非腫瘍性の影響はみられなかった¹³⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2

に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU (2008)	2 ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質。
USA	EPA (2001)	B2 動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告が多かったが^{15~20)}、誘発しなかった報告もあった²¹⁾。S9 添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞²²⁾、S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178)²³⁾ で遺伝子突然変異を誘発した。S9 添加・無添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発しなかったが²⁴⁾、ラット肝細胞 (初代培養) で DNA 傷害²⁵⁾、DNA 鎖切断²⁶⁾ を誘発した。S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)^{20,27)}、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞²⁸⁾ で染色体異常を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった^{20, 28, 29)}。また、S9 添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で姉妹染色分体交換を誘発したが²⁸⁾、S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞²⁸⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (Don)³⁰⁾ で姉妹染色分体交換を誘発しなかった。肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成を誘発した³¹⁾。

in vivo 試験系では、経口投与又は腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった³²⁾。経口投与したラット³³⁾、腹腔内投与したマウス^{34,35)} の骨髄細胞で小核を誘発したが、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発しなかった³⁶⁾。経口投与したラット^{33, 37, 38)}、マウス³⁷⁾ の肝細胞で S 期 DNA 合成を増加 (促進) させたが、モルモット³⁷⁾ では増大させず、ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった³³⁾。しかし、経口投与したラットの骨髄細胞で小核の誘発を認めなかったものの、肝細胞では不定期 DNA 合成、染色体異常の誘発を認め、それらの誘発は反復投与によって増強した³⁸⁾。また、*LacZ* 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスへの腹腔内投与では、肺、腎臓、脾臓で *LacZ* 遺伝子の変異頻度に増加はみられなかったが、肝臓では 4 倍増加し、陽性対照として用いたジメチルニトロソアミン (5 倍の頻度増加) に匹敵した。対照群及び陽性対照群では最終投与の翌日に部分肝切除 (2/3) しても肝臓の変異頻度に大きな変化を生じなかったが、本物質投与群では部分肝切除によって変異頻度はさらに 2 倍増加した³⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 20 匹 (対照群 6 匹) を 1 群とし、0、0.05、0.1、0.25% (0、25、50、125 mg/kg/day 相当) の濃度で餌に添加して 40 週間投与した結果、各群の平均生存期間は 40、36.5、27.3、20.0 週であり、0.05%以上の群で用量に依存した著明な体重増加の抑制と肝臓相対重量の増加を認め、各群の肝臓では 0/6、6/11、4/16、0/19 匹で結節性過形成、0/6、3/11、3/16、0/19 匹で肝細胞癌、0/6、6/11、12/16、18/19 匹で血管内皮腫 (又は血管肉腫) を認めた。また、0.1%群の 2/16 匹の肺で出血性の転移巣がみられ、血管肉腫と同様の組織像がみられた¹⁰⁾。

雌雄の Wistar ラット、ddY マウス、Syrian golden ハムスター、Hartley モルモットに 0.2% の濃度で 30 週間混餌投与した結果、雌雄のラットの肝臓で卵円形細胞、胆管増生、脂肪変性、大赤血球症を認め、雌雄のマウスの肝臓で卵円形細胞、胆管増生、大赤血球症を認め、雄のハムスターの肝臓で卵円形細胞、大赤血球症を認めたが、雌のハムスターや雌雄のモルモットでの発生はなかった。また、肝臓の腫瘍性結節、肝細胞癌、血管内皮腫 (又は血管肉腫) は雄ラットの 7/15、2/15、11/15 匹、雌ラットの 14/22、2/22、7/22 匹、雄マウスの 1/10、1/10、8/10 匹、雌マウスの 2/10、0/10、8/10 匹にみられたが、雌雄のハムスター及びモルモットで肝腫瘍の発生はなかった。肝細胞癌の肺への転移は雄ラットの 1/15 匹、血管内皮腫 (又は血管肉腫) の肺への転移は雄ラットの 3/15 匹、雌ラットの 1/22 にみられた¹¹⁾。Sprague-Dawley ラット雄に 0、0.075%濃度で 30 週間混餌投与した試験でも、0.075%群の肝臓で卵円形細胞、胆管増生、脂肪変性、大赤血球症を認め、肝臓の腫瘍性結節は 9/20 匹、血管内皮腫 (又は血管肉腫) は 6/20 匹にみられた。なお、対照群の肝臓では腫瘍の発生はなく、非腫瘍性の病変もみられなかった¹¹⁾。

Wistar ラット雄に 0、0.25%を 4、8、12、16、20 週間混餌投与し、投与期間+回復期間の合計が最大で 20 週となるようにして 4 週毎に屠殺して肝臓の病変を検討した結果、大赤血球症は 4 週間投与後に 40%、8 週間投与後に 83%、12 週間投与後に 91%、16、20 週間投与後に 100%の頻度でみられた。肝臓の血管内皮の異形成は 12 週間投与後に 55%、16 週間投与後に 43%、20 週間投与後に 67%の頻度でみられ、4 週間の回復期間後もその発生率は有意であった。血管内皮腫 (又は血管肉腫) は 12 週間投与後に 8%、16 週間投与後に 29%、20 週間投与後に 31%の頻度でみられたが、12 週投与した後に 4 週間回復させた群で 17%、8 週間回復させた群で 42%と有意に増加した。対照群の肝臓ではこれらの病変はみられなかった。この結果から、発がん作用を有する刺激が継続しているかどうかにかかわらず、血管内皮の異形成病巣は血管内皮腫 (又は血管肉腫) へと進展する可能性が考えられた¹²⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.02、0.04、0.08%、雌に 0、0.015、0.03、0.06%濃度で飲水投与した試験では、投与群で雄ラットの多くが腫瘍の発生により死亡したため、雄は 96 週間、雌は 104 週間投与した後に屠殺した。この結果、各群の肝臓では雄の 1/50、10/50、10/50、9/50 匹、雌の 1/50、30/50、31/50、33/50 匹で肝細胞腺腫、雄の 0/50、22/50、24/50、18/50 匹、雌の 0/50、5/50、16/50、21/50 匹で肝細胞癌、雄の 0/50、25/50、34/50、43/50 匹、雌の 0/50、15/50、27/50、41/50 匹で血管肉腫の発生を認めた。また、鼻腔では雄の 0/50、1/50、5/50、1/50 匹、雌の 0/50、0/50、1/50、1/50 匹で肉腫、雄の 0/50、

0/50、1/50、6/50 匹で神経上皮腫の発生を認めたが、これらは自然発生が稀な腫瘍であった。なお、少数例ではあるが、血管腫や血管肉腫の発生は肝臓以外（雄で脂肪組織、腸間膜、腹膜、肺及び鼻腔、雌で脂肪組織、腹膜、後腹膜、肺及び卵巣）でもみられた^{13,14)}。

BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.015、0.03、0.06%濃度で 104 週間飲水投与した結果、各群の雄の 1/50、2/50、3/50、7/50 匹、雌の 1/50、9/50、16/50、24/50 匹で皮下組織等の血管腫、雄の 0/50、43/50、47/50、43/50 匹、雌の 0/50、43/50、48/50、49/50 匹で後腹膜、腸間膜、肝臓、皮下組織等の血管肉腫の発生を認めた。また、肝臓では雄の 0/50、4/50、0/50、1/50 匹で肝細胞癌、雄の 0/50、0/50、3/50、1/50 匹、雌の 0/50、2/50、6/50、4/50 匹で組織球性肉腫、腎臓では雄の 0/50、1/50、2/50、2/50 匹で腎細胞癌の発生を認めた。これらの結果は、本物質が Fischer 344 ラット及び BDF₁ マウスに対する発がん性を示す明らかな証拠と考えられた^{13,14)}。

Fischer 344 ラット雄 16 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1%の濃度で本物質の混餌投与を開始する 2 週間前にジエチルニトロソアミン 200 mg/kg を単回腹腔内投与し、混餌投与開始から 1 週間後に対照群を含めた全群で 2/3 の部分肝切除を実施し、合計で 6 週間混餌投与を行った。その結果、0.1%群で体重増加の有意な抑制、0.05%以上群で肝臓及び腎臓相対重量の有意な増加を認め、肝臓の前がん病変の指標となる GST-P 陽性細胞巢の数は 0.05%以上の群で有意に多く、その面積は 0.1%群で有意に広がった⁴⁰⁾。

U.S. EPA (2001) は 40 週間経口投与した雄の Sprague-Dawley ラットの肝臓にみられた血管内皮腫（又は血管肉腫）の発生率に多段階モデルを適用し、スロープファクターを 3 (mg/kg/day)⁻¹ と算出した⁴¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については実験動物に反復投与した場合の報告が得られているが、いずれも最低用量群で腫瘍の発生が認められるため、最低用量群を LOAEL と判断して非発がん影響を評価することは適当でないと考えられた。また、生殖・発生毒性等に関する知見は得られなかった。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することはできなかった。

発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。しかし、有害性に関する知見のほとんどが発がん性に関するものであるため、閾値なしを前提にした場合の評価を行うこととする。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、ラットの試験結果（血管内皮腫又は血管肉腫）から求めた 3 (mg/kg/day)⁻¹ を採用する。

ユニットリスクについては、知見が得られなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	—	—	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.000092 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	概ね 0.00032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$			—

表 3.4 経口ばく露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

ばく露経路・媒体		予測最大ばく露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	3 (mg/kg/day) ⁻¹	9.6×10 ⁻⁷	—	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.00032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$		—		—

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は概ね 0.000092 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、予測最大ばく露量は概ね 0.00032 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。発がん性について、予測最大ばく露量に対する過剰発生率をスロープファクターから求めると 9.6×10⁻⁷ となる。なお、魚類と公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、経口ばく露量は 0.0061 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 (60~69 歳) 又は 0.0044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 (全年齢) となり、参考としてこれらに対する過剰発生率をスロープファクターから求めると、1.8×10⁻⁵ 未満又は 1.3×10⁻⁵ 未満となった。このため、本物質の経口ばく露による健康リスクの評価に向けて経口ばく露の情報収集等を行う必要性があると考えられる。

表 3.5 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.00058 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.0069 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—	—
	室内空気	—	—			—

表 3.6 吸入ばく露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

ばく露経路・媒体		予測最大ばく露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	0.0069 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—

吸入ばく露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、100%の吸収を仮定すると予測最大ばく露濃度は 0.0021 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の摂取量となるが、参考としてこの摂取量をもとにスロープファクターから求めた過剰発生率は 6.2×10⁻⁶ となる。このため、本物質の吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要性があると考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	4,800	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B* ¹	B* ¹	3)* ²
		○	30,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	B	1)-14484
			55,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(RATE)	3	A	C	1)-2997
	○		65,900	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B* ¹	B* ¹	3)* ²
	○		74,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	B	1)-14484
	○		>100,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	B	1)-2997
甲殻類		○	800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
		○	2,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B* ¹	B* ¹	2)
	○		25,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B* ¹	B* ¹	2)
	○		34,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-11725
	○		40,900	<i>Gammarus minus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11725
	○		51,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-19263
	○		102,000	<i>Pacifastacus leniusculus</i>	ウチダザリガニ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-13672
魚類	○		440	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-11725
			7,420	<i>Micropterus salmoides</i>	ブラックバス (胚)	LC ₅₀ MOR	~ふ化後4 (全7)	B	C	1)-11725
			11,500	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	LC ₅₀ MOR	~ふ化後4 (全27)	B	C	1)-11725
			29,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	21	B* ¹	C	2)
	○		29,900	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-19263
	○		46,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	2/4	C	C	1)-719
	○		67,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B* ¹	B* ¹	2)

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
	○		77,800	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3217
	○		84,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	4)- 2011209
その他	○		4,897	<i>Chironomus riparius</i>	ドブユスリカ (第1齢虫)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-14026
			<25,000	<i>Physa gyrina</i>	サカマキガイ属 (胚)	NOEC DVP・MOR	~ふ化後約7 (全17~22)	B	C	1)-15686
	○		26,300	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-6819
	○		33,700	<i>Lymnaea stagnalis</i>	モノアラガイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-19263
	○		56,800	<i>Chironomus tentans</i>	ユスリカ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11725
	○		57,200	<i>Chironomus tentans</i>	ユスリカ属 (第4齢虫)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-10190
	○		66,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル (幼生)	LC ₅₀ MOR	5	B	B	1)-6325
	○		78,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル (胞胚中期)	LC ₅₀ MOR	5	B	B	1)-6325
	○		183,000	<i>Physa gyrina</i>	サカマキガイ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11725

毒性値 (太字) : 採用可能な知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、
TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

DVP (Development) : 発生、GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

エンドポイント/影響内容の欄の () : 毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性を「B」とした

*2 文献2) をもとに、試験時の設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、生物群ごとに最も小さい値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境庁²⁾は、OECD テストガイドライン No.201(1984)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、4.8、10、22、48、100、220 mg/L (公比 2.2) であり、試験溶液の調製には、界面活性作用のあるポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステルが

4.8 mg/L 用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の 95~99%であったため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 65,900 µg/L、72 時間無影響濃度(NOEC)は 4,800 µg/L であった³⁾。界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性を「B」とした。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は、OECD テストガイドライン No.202(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間後換水)で行われ、設定試験濃度は対照区、助剤対照区(助剤濃度 10 mg/L)、10、18、32、58、100 mg/L(公比 1.8)であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水(硬度 82 mg/L、CaCO₃ 換算)が、助剤としてポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル 1.0~10 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、24 時間後の換水前でも設定濃度の 99~102%であったため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 25,000 µg/L であった。なお、界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性を「B」とした。

また、Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁷はドイツ連邦環境庁(FEA)提案の暫定方法(1984)に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は半止水式(週 3 回換水、時計皿で容器に蓋)で行われた。試験用水にはドイツ連邦規格(DIN38412 Part I, II, 1982)に従った人工調製水(硬度 250 mg/L、CaCO₃ 換算)が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度より 20%以上減少することはなかった。繁殖阻害(繁殖率)に関する 21 日間無影響濃度(NOEC)は、設定濃度に基づき 800 µg/L であった。

3) 魚類

Millemann ら¹⁾⁻¹¹⁷²⁵は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行なわれた。設定試験濃度区は対照区及び 3~4 濃度区であった。試験用水には地下水(硬度 140 mg/L、CaCO₃ 換算)が用いられた。96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は、実測濃度に基づき 440 µg/L であった。

4) その他

Bleeker¹⁾⁻¹⁴⁰²⁶は、ドブユスリカ *Chironomus riparius* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行なわれた。対照区を除いた試験濃度区の平均実測濃度は、0.92、1.86、4.27、8.51、18.94 mg/L であった。試験用水にはオランダ標準水(DSW)が用いられた。実測濃度に基づく 96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は 4,897 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度(PNEC)の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	65,900 µg/L
----	--	-------------------------------	-------------

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	25,000 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	440 µg/L
その他	<i>Chironomus riparius</i>	96 時間 LC ₅₀	4,897 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）及びその他生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他生物を除いた最も小さい値（魚類の 440 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 4.4 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	4,800 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	800 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類及び甲殻類）の信頼できる知見が得られたため]

2 つの毒性値の小さい方（甲殻類の 800 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 8 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては魚類の急性毒性値から得られた 4.4 µg/L を採用する。

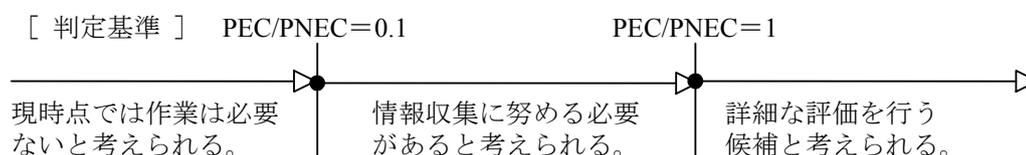
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	概ね 0.0023 µg/L (2007)	概ね 0.0081 µg/L (2007)	4.4 µg/L	0.002
公共用水域・海水	0.0019 µg/L の報告がある (2007)	0.0067 µg/L の報告がある (2007)		0.002

注：1) 水質中濃度の () の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域では概ね 0.0023 µg/L であり、海域では 0.0019 µg/L の報告があった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域では概ね 0.0081 µg/L であり、海域では 0.0067 µg/L の報告があった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域、海域ともに 0.002 となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 6 共立出版 : 550.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2012): CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2012), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 51.
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 108.
- 6) Verschueren, K. ed. (2009): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK)., (<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2011.2.4 現在).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.1.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 262-263.
- 11) 通産省公報(1978.12.12).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料2 追加候補物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 14) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004) : 14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品; 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品; 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品; 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品; 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品.
- 15) 化学工業日報社(1986) : 9586 の化学商品.
- 16) シーエムシー出版(2003) : 2004 年版ファインケミカル年鑑 : 309-311.

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2012) : 平成 22 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2012) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h22kohyo/shukeikekka_csv.htm, 2012.10.05 現在).
- 3) (独)国立環境研究所 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 環境省環境安全課 (2010) : 平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 5) 環境省環境安全課 (2009) : 平成 19 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1992) : 平成 3 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 環境庁環境保健部保健調査室 (1985) : 昭和 59 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 8) 門上希和夫, 陣矢大助, 岩村幸美, 谷崎定二 (1998) : 北九州市沿岸海域の化学物質汚染とその由来. 環境化学. 8(3):435-453.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2011) : 平成 22 年度化学物質環境実態調査.
- 10) 小倉光夫, 飯田勝彦, 三村春雄, 浜村哲夫, 安部明美, 伏脇裕一, 斎藤和久 (1998) : 神奈川県内の公共用水域における化学物質環境モニタリング (VI). 神奈川県環境科学センター研究報告. 21:42-46.
- 11) 厚生労働省 (2012) : 平成 22 年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Smith, J.N. and R.T. Williams (1955): Studies in detoxication. 65. The metabolism of quinoline; new metabolites of quinoline, with observations on the metabolism of 3-, 5- and 6-hydroxyquinoline and 2:4-dihydroxyquinoline. *Biochem. J.* 60: 284-290.
- 2) Novack, L. and B.B. Brodie (1950): Quinoline and its transformation products found in urine. *J. Biol. Chem.* 187: 787-792.
- 3) Hara, M., M. Hashimoto and M. Sato (1961): Biochemical studies on quinoline derivatives. IX. Metabolic products of quinoline. *Nihon Univ. J. Med.* 3: 321-336.
- 4) Tada, M., K. Takahashi, Y. Kawazoe and N. Ito (1980): Binding of quinoline to nucleic acid in a subcellular microsomal system. *Chem. Biol. Interact.* 29: 257-266.
- 5) Saeki, K., K. Takahashi and Y. Kawazoe (1993): Metabolism of mutagenicity-deprived 3-fluoroquinoline: comparison with mutagenic quinoline. *Biol. Pharm. Bull.* 16: 232-234.
- 6) Cowan, D.A., L.A. Damani and J.W. Gorrod (1978): Metabolic N-oxidation of 3-substituted pyridines: identification of products by mass spectrometry. *Biomed. Mass Spectrom.* 5: 551-556.

- 7) Reigh, G., H. McMahon, M. Ishizaki, T. Ohara, K. Shimane, Y. Esumi, C. Green, C. Tyson and S. Ninomiya (1996): Cytochrome P450 species involved in the metabolism of quinoline. *Carcinogenesis*. 17: 1989-1996.
- 8) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2012.12.17 現在).
- 9) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 0071. Quinoline.
- 10) Hirao, K., Y. Shinohara, H. Tsuda, S. Fukushima and M. Takahashi (1976): Carcinogenic activity of quinoline on rat liver. *Cancer Res*. 36: 329-335.
- 11) Shinohara, Y., T. Ogiso, M. Hananouchi, K. Nakanishi, T. Yoshimura and N. Ito (1977): Effect of various factors on the induction of liver tumors in animals by quinoline. *Gann*. 68: 785-796.
- 12) Hasegawa, R., F. Furukawa, K. Toyoda, H. Sato, K. Imaida and M. Takahashi (1989): Sequential analysis of quinoline-induced hepatic hemangioendothelioma development in rats. *Carcinogenesis*. 10: 711-716.
- 13) 日本バイオアッセイ研究センター (2006): キノリンのラット及びマウスを用いた経口によるがん原性試験結果報告書.
- 14) 日本バイオアッセイ研究センター (2002):キノリンの経口投与によるがん原性試験結果の概要 (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd26.htm>) . (2012.12.17 現在).
- 15) Talcott, R., M. Hollstein and E. Wei (1976): Mutagenicity of 8-hydroxyquinoline and related compounds in the *Salmonella typhimurium* bioassay. *Biochem. Pharmacol*. 25: 1323-1328.
- 16) Matsumoto, T., D. Yoshida, S. Mizusaki, H. Tomita and K. Koshimizu (1978): Structural requirements for mutagenic activities of n-heterocyclic bases in the *salmonella* test system. *Agric. and Biol. Chem*. 42: 861-864.
- 17) Epler, J.L., T.K. Rao and M.R. Guerin (1979): Evaluation of feasibility of mutagenic testing of shale oil products and effluents. *Environ. Health Perspect*. 30: 179-184.
- 18) Kaden, D.A., R.A. Hites and W.G. Thilly (1979): Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res*. 39: 4152-4159.
- 19) Willems, M.I., G. Dubois, D.R. Boyd, R.J. Davies, L. Hamilton, J.J. McCullough and P.J. van Bladeren (1992): Comparison of the mutagenicity of quinoline and all monohydroxyquinolines with a series of arene oxide, trans-dihydrodiol, diol epoxide, N-oxide and arene hydrate derivatives of quinoline in the Ames/*Salmonella* microsome test. *Mutat. Res*. 278: 227-236.
- 20) 労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課 監修 (1996): 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, (社)日本化学物質安全・情報センター
- 21) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*. 15: 219-232.
- 22) San Sebastian, J.R. and A.W. Hsie (1982): An analysis of mutagenic activity of quinolines in the CHO/HGPRT system. *Environ. Mutagen*. 4: 395.
- 23) McGregor, D.B., A. Brown, P. Cattnach, I. Edwards, D. McBride, C. Riach and W.J. Caspary (1988): Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen*. 12: 85-154.

- 24) Hellmér, L. and G. Bolcsfoldi (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res.* 272: 145-160.
- 25) Williams, G.M., H. Mori and C.A. McQueen (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.* 221: 263-286.
- 26) Sina, J.F., C.L. Bean, G.R. Dysart, V.I. Taylor and M.O. Bradley (1983): Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.* 113: 357-391.
- 27) Matsuoka, A., M. Hayashi and M. Ishidate Jr. (1979): Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix *in vitro*. *Mutat. Res.* 66: 277-290.
- 28) Galloway, S.M., A.D. Bloom, M. Resnick, B.H. Margolin, F. Nakamura, P. Archer and E. Zeiger (1985): Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells: comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ. Mutagen.* 7: 1-51.
- 29) Ishidate, M. Jr. and S. Odashima (1977): Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro*--a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48: 337-353.
- 30) Abe, S. and M. Sasaki (1977): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 1635-1641.
- 31) Barnes, W.S., C.A. Lovelette, C. Tong, G.M. Williams and J.H. Weisburger (1985): Genotoxicity of the food mutagen 2-amino-3-methylimidazo-[4,5-f]quinoline (IQ) and analogs. *Carcinogenesis.* 6: 441-444.
- 32) Zimmering, S., J.M. Mason, R. Valencia and R.C. Woodruff (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. II. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7: 87-100.
- 33) Ashby, J., R. Mohammed, P.A. Lefevre and L. Bandara (1989): Quinoline: unscheduled DNA synthesis and mitogenesis data from the rat liver *in vivo*. *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 221-228.
- 34) Hamoud, M.A., T. Ong, M. Petersen and J. Nath (1989): Effects of quinoline and 8-hydroxyquinoline on mouse bone marrow erythrocytes as measured by the micronucleus assay. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 9: 111-118.
- 35) Saeki, K., M. Kadoi, Y. Kawazoe, M. Igarashi and H. Shimada (2000): Clastogenicity of quinoline derivatives tested by micronucleus induction *in vivo* in the hepatocytes of partially hepatectomized mice. *Biol. Pharm. Bull.* 23: 219-221.
- 36) McFee, A.F. (1989): Genotoxic potency of three quinoline compounds evaluated *in vivo* in mouse marrow cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 13: 325-331.
- 37) Lefevre, P. and J. Ashby (1992): Mitogenic activity of quinoline to the rat, mouse, and guinea pig liver: empirical correlations with hepatic carcinogenicity. *Environ. Mol. Mutagen.* 20: 39-43.
- 38) Asakura, S., S. Sawada, T. Sugihara, H. Daimon and F. Sagami (1997): Quinoline-induced chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in rat liver. *Environ. Mol. Mutagen.* 30: 459-467.

- 39) Suzuki, T., Y. Miyata, K. Saeki, Y. Kawazoe, M. Hayashi and T. Sofuni (1998): *In vivo* mutagenesis by the hepatocarcinogen quinoline in the *lacZ* transgenic mouse: evidence for its *in vivo* genotoxicity. *Mutat. Res.* 412: 161-166.
- 40) Saeki, K., M. Kadoi, Y. Kawazoe, M. Futakuchi, D. Tiwawech and T. Shirai (1997): Modification of the carcinogenic potency of quinoline, a hepatocarcinogen, by fluorine atom substitution: evaluation of carcinogenicity by a medium-term assay. *Biol. Pharm. Bull.* 20: 40-43.
- 41) U.S. EPA (2001): Integrated Risk Information System. Quinoline (CASRN 91-22-5).

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 719 : Mattson, V.R., J.W. Arthur, and C.T. Walbridge (1976): Acute Toxicity of Selected Organic Compounds to Fathead Minnows. EPA-600/3-76-097, U.S.EPA, Duluth, MN :12 p.
- 847 : Kuhn, R., M. Pattard, K.-D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510.
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). *Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI* 5:332 p.
- 6325 : Davis, K.R., T.W. Schultz, and J.N. Dumont (1981): Toxic and Teratogenic Effects of Selected Aromatic Amines on Embryos of the Amphibian *Xenopus laevis*. *Arch.Environ.Contam. Toxicol.* 10(3):371-391.
- 6819 : Dumont, J.N., T.W. Schultz, and R.D. Jones (1979): Toxicity and Teratogenicity of Aromatic Amines to *Xenopus laevis*. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 22(1/2):159-166.
- 7790 : Schultz, T.W., M. Cajina-Quezada, and J.N. Dumont (1980): Structure-Toxicity Relationships of Selected Nitrogenous Heterocyclic Compounds. *Arch.Environ.Contam.Toxicol.* 9(5):591-598.
- 10056 : Black, J.A., W.J. Birge, A.G. Westerman, and P.C. Francis (1983): Comparative Aquatic Toxicology of Aromatic Hydrocarbons. *Fundam.Appl.Toxicol.* 3(9/10):353-358.
- 10190 : Cushman, R.M., and M.I. McKamey (1981): A *Chironomus tentans* Bioassay for Testing Synthetic Fuel Products and Effluents, with Data on Acridine and Quinoline. *Bull.Environ. Contam.Toxicol.* 26(5):601-605.
- 10717 : Schultz, T.W., and B.A. Moulton (1985): Structure-Activity Relationships for Nitrogen-Containing Aromatic Molecules. *Environ.Toxicol.Chem.* 4:353-359.
- 11725 : Millemann, R.E., W.J. Birge, J.A. Black, R.M. Cushman, K.L. Daniels, P.J. Franco, J.M. Giddings, J.F. McCarthy, and A.J. Stewart (1984): Comparative Acute Toxicity to Aquatic Organisms of Components of Coal-Derived Synthetic Fuels. *Trans.Am.Fish.Soc.* 113(1):74-85.

- 13672 : Dauble, D.D., R.M. Bean, and R.W. Hanf Jr. (1994): Disposition of Quinoline in the Crayfish *Pacifasticus leniusculus*. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 53(3):426-433.
- 14026 : Bleeker, E.A.J., H.G. Van der Geest, M.H.S. Kraak, P. De Voogt, and W. Admiraal (1998): Comparative Ecotoxicity of NPAHs to Larvae of the Midge *Chironomus riparius*. Aquat.Toxicol. 41(1/2):51-62.
- 14484 : Ramos, E.U., W.H.J. Vaes, P. Mayer, and J.L.M. Hermens (1999): Algal Growth Inhibition of *Chlorella pyrenoidosa* by Polar Narcotic Pollutants: Toxic Cell Concentrations and QSAR Modeling. Aquat.Toxicol. 46(1):1-10.
- 15686 : Millemann, R.E., and D.S. Ehrenberg (1982): Chronic Toxicity of the Azaarene Quinoline, a Synthetic Fuel Component, to the Pond Snail *Physa gyrina*. Environ.Technol.Lett. 3:193-198.
- 19263 : Ramos, E.U., C. Vermeer, W.H.J. Vaes, and J.L.M. Hermens (1998): Acute Toxicity of Polar Narcotics to Three Aquatic Species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and Its Relation to Hydrophobicity. Chemosphere 37(4):633-650.
- 2) 環境庁(1996) : 平成 7 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所(2011) : 平成 22 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) その他
- 2011209 : 通商産業省(1978) : キノリンの濃縮度試験成績報告書.